

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/058914 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C09K 11/77,
G07D 7/00, C07F 9/40

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013816

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Dezember 2003 (06.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 59 935.1 20. Dezember 2002 (20.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÖHLER, Burkhard [DE/DE]; Wiesdorfer Platz 10, 51373 Leverkusen (DE). BOHMANN, Kerstin [DE/DE]; Florastr. 140, 50733 Köln (DE). HOHEISEL, Werner [DE/DE]; Gerstenkamp 19, 51061 Köln (DE). HAASE, Markus [DE/DE]; Klaus-Nanne-Str. 60, 22457 Hamburg (DE). HAUBOLD, Stephan [DE/DE]; Harkortstieg 3, 22765 Hamburg (DE). MEYER, Christiane [DE/DE]; Schäferstr. 8, 20357 Hamburg (DE). HEIDELBERG, Thorsten [DE/DE]; Försterweg 112b, 22525 Hamburg (DE).

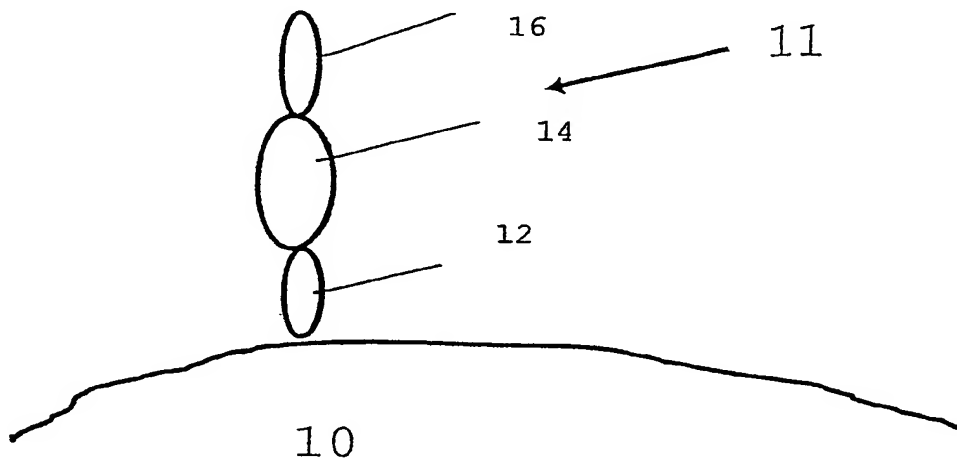
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PRODUCTION AND USE OF IN SITU-MODIFIED NANOPARTICLES

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG UND VERWENDUNG VON IN-SITU-MODIFIZIERTEN NANOPARTIKELN



(57) Abstract: The invention relates to methods for synthesizing nanoparticles, particularly metal salt nanoparticles and, in particular, chemically modifying the surfaces thereof. According to the invention, a modification reagent is added to the synthesis mixture. This reagent, together with a first functional group, attaches itself to the nanoparticle surface and supports a second functional group for binding to molecules that are specifically selected according to the subsequent use of the nanoparticles. This renders a post-synthetic, separate application-specific modification step unnecessary. A third functional group can be advantageously provided. A new substance class consisting of iminobis(methylene phosphono)carboxylic acid pentaalkyl esters is particularly well-suited to this end. The particular capability of these modification reagents consists of, above all, in allowing the growth of the nanoparticles in a specific and controlled manner and, at the same time, in modifying, in-situ, the surface of the growing nanoparticle during synthesis so that the particles are able to dissolve very well in a multitude of solvents, and support functional groups for the coupling of molecules whereby the particles, after the synthesis thereof, have a certain all-round usability.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Synthese von Nanopartikeln, insbesondere von Metallsalznanopartikeln, und insbesondere die chemische Modifizierung deren Oberflächen. Erfindungsgemäß wird die Zugabe eines Modifizierungsreagens zur Synthesemischung vorgeschlagen, das sich mit einer ersten funktionalen Gruppe an die Nanopartikeloberfläche anlagert und eine zweite funktionale Gruppe zur Bindung an je nach späterer Verwendung der Nanopartikel spezifisch ausgewählte Moleküle trägt. Somit entfällt ein postsynthetischer, separater anwendungsspezifischer Modifikationsschritt. Vorteilhafter Weise ist eine dritte funktionale Gruppe vorsehbar. Eine neue Substanzklasse, die Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester sind dafür besonders geeignet. Die besondere Leistung dieser Modifizierungsreagenzien besteht vor allem darin, dass sie das Wachstum der Nanopartikel gezielt gesteuert zulassen und gleichzeitig während der Synthese (in-situ) die Oberfläche der wachsenden Nanopartikel so modifizieren, dass die Teilchen sich sehr gut in einer Vielzahl von Lösungsmitteln lösen lassen, und funktionelle Gruppen zur Ankopplung von Molekülen tragen, wodurch die Teilchen nach ihrer Synthese gleich eine gewisse Allround-Brauchbarkeit besitzen.

Herstellung und Verwendung von in-situ-modifizierten Nanopartikeln

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Synthese von Nanopartikeln, insbesondere von Metallsalznanopartikeln, und insbesondere die chemische Modifizierung deren Oberflächen. Die Nanopartikel können dabei auch bestimmte, anwendungsbedingte Eigenschaften haben, etwa fluoreszierende, paramagnetische, optische oder andere, je nach deren Einsatzzweck.

Metallsalz-Nanopartikel im Sinne der vorliegenden Erfindung weisen ein Kristallgitter oder im Falle einer Dotierung ein Wirtsgitter auf, dessen Kation ein Metall, insbesondere ein Metall der dritten Nebengruppe des Periodensystems, beispielsweise Lanthan oder ein Metall der 2. Hauptgruppe ist, oder ein Seltenerdmetall und dessen Anion, etwa PO_4^{3-} , SO_4^{2-} oder VO_4^{3-} , aus einer geeigneten Anionquelle gewonnen wird, beispielsweise einer freien Säure der Salze der jeweils herzustellenden Nanopartikel, etwa Lanthanphosphat-, Bariumsulfat- oder Natriumvanadat-Nanopartikel.

Die Herstellung solcher Nanopartikel oder Nanoteilchen erfolgt meist durch Bildung von Nukleationskeimen und anschließendem kristallinem Wachstum der Teilchen meist unter Anwesenheit von koordinierenden Molekülen bzw. Liganden. Diese begrenzen das Wachstum der Teilchen auf eine Größe von unter 10 oder einigen 10 nm und wirken stabilisierend auf die Teilchen. Die Synthese erfolgt oft in hochsiedenden, organischen Lösemitteln, wie es beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 02/20 696 offenbart ist, und auf die zum Zwecke der Offenbarung der grundsätzlichen Flüssigphasensynthese von Nanopartikeln zurückgegriffen werden kann. Als weitere Beispiele hierfür gelten beispielsweise die Synthese von:

- Halbleiter-Quantum-Dots unter Verwendung von Trioktylphosphin bzw. Trioktylphosphinoxid (TOP/TOPO) (veröffentlicht in: C.B. Murray, D.J. Norris, M.G. Bawendi, J. Am. Chem. Soc. 115, 1993, 8706 ff.)

- Metallkolloiden unter Verwendung von Phosphin- und Chlorid-Liganden (z.B. $\text{Au}_{55}(\text{PPh}_3)_{12}\text{C}_{16}$) oder von Thiol-Liganden (z.B. $\text{Au}_{64}(\text{SR})_{34}$) (beispielsweise veröffentlicht in: G. Schmid, R. Pfeil, R. Boese, F. Bandermann, S. Meyer, G. H. M. Calis, J. W. A. van der Velden, Chem. Ber., 114, 1981, 3634 ff.)
- dotierten oder undotierten anorganischen Nanoteilchen, die auch fluoreszierende und/oder magnetische (para-, ferro-, antiferro-, ferrimagnetische) Eigenschaften aufweisen. (veröffentlicht in: K. Riwotzki, H. Meyssamy, A. Kornowski, M. Haase; J. Phys. Chem. B 104, 2000, 2824 ff.; WO 02/20695; DE 10111321)

Die aus den oben genannten Syntheseverfahren gewonnenen Nanopartikel sollen allerdings in vielen Fällen für bestimmte Anwendungszwecke oder Verwendungen, wie etwa Ankopplung an biologisch relevante Moleküle für die medizinische Diagnostik, Herstellung von Spezialtinten, beispielsweise Sicherheitstinten mit speziell gewählten Eigenschaften, Herstellung von Farben, Lacken, Einbettung in Glasfasern und Kunststoffen für die Kommunikationstechnologie, Verwendung als Katalysator, Einbettung in Flüssigkeiten für die weitere Beschichtung von Gegenständen zum Zwecke von Korrosionsschutz, Oberflächenveredelung oder speziell gewählter Oberflächenfunktionalisierung, weiter verwendet werden können.

Dabei ist es meist notwendig, die fertig synthetisierten Nanopartikel in einer neuen Umgebung zu dispergieren, die dann für diese Anwendung typisch ist, beispielsweise eine spezielle organische Matrix, oder ein perfluoriertes Lösungsmittel, oder sie sollen zur direkten Ankopplung an biologisch relevante Moleküle verwendet werden, wenn sie etwa als Biolabel eingesetzt werden sollen.

Nachteilig an den Syntheseverfahren aus dem o.g. Stand der Technik ist für eine solche Weiterverwendung der Nanopartikel der oft stark hydrophobe Charakter der so synthetisierten Teilchen, der z.B. durch Alkylketten verursacht wird, die von der Teilchenoberfläche nach außen ragen. Das Fehlen von geeigneten reaktiven Gruppen
5 gibt diesen Teilchen einen relativ inerten Charakter. Diese Eigenschaften werden hervorgerufen durch die Verwendung koordinierender Moleküle, wie z.B. Trisethylhexylphosphat, Tributylphosphat oder Trioktylphosphin, aus denen das Lösemittel entweder direkt zusammengesetzt ist, oder die als Zusatz zu einem geeigneten Lösemittel zugegeben wurden.

10

Diese koordinierenden Moleküle bilden eine organische Hülle um die Nanoteilchen und wirken auch als Stabilisator gegen Agglomeration. Durch den Mangel an reaktiven Gruppen an der Außenseite dieser organischen Hülle der Nanoteilchen sind die Möglichkeiten, weitere Moleküle an die Teilchenoberfläche oder an diese Hülle direkt anzukoppeln, weitgehend eingeschränkt.
15

20

Eine solche Ankopplung funktioneller Moleküle an die Teilchen ist jedoch meist notwendig, um die Nanoteilchen in organische Matrizen wie z.B. Polymere bzw. Lacke oder andere Trägerflüssigkeiten für die oben genannten weiteren Verwendungen einzuarbeiten. Für die oben genannte Verwendung dieser Teilchen als biologische Marker ist eine Ankopplung der Nanopartikel an spezielle Biomoleküle, wie z.B. Antikörper, Proteine, Haptene, Nukleinsäuren, etc. notwendig. Der Einsatz von Markern in biologischen Systemen zur Kennzeichnung oder Verfolgung spezifischer Substanzen ist seit Jahrzehnten ein etabliertes Instrument in der medizinischen Diagnostik
25 und biotechnologischen Forschung.

30

Nanopartikel können beispielsweise für biologische Assays mit unterschiedlichsten relevanten Biomolekülen gekoppelt werden und z.B. zum qualitativen oder quantitativen Nachweis eines biologischen Zielmoleküls in einem homogenen, heterogenen oder kompetitiven Assay eingesetzt werden. Dabei können sowohl die angekoppelten Biomoleküle als auch die nachzuweisenden Zielmoleküle z.B. monoklonale oder

polyklonale Antikörper, Proteine, Peptide, Oligonukleotide, Nukleinsäuren, nukleinsäureähnliche Moleküle wie Peptide Nucleic Acids (PNAs) oder Morpholinos, Oligo- oder Polysaccharide, Haptene oder niedermolekulare synthetische oder natürliche Antigene sein.

5

Um diese Einarbeitung oder Ankopplung durchzuführen, müssen die Teilchen entsprechend behandelt werden. Hierzu gehört gegebenenfalls die zumindest teilweise Entfernung der koordinierenden Moleküle von der Teilchenoberfläche und die in einem dann nachfolgenden Arbeitsschritt durchzuführende Ankopplung von je nach Verwendung spezifischen, vorgegebenen reaktiven Gruppen. Diese weiteren Verfahrensschritte erfordern in nachteilhafter Weise zusätzlichen Arbeitsaufwand und vermindern die Ausbeute an Nanopartikeln, die für die spätere Verwendung effektiv
10 gebraucht werden können. Dadurch ist die speziell angepasste Bereitstellung von Nanopartikeln an die jeweilige spätere Verwendung relativ teuer und uneffizient.

15

Die WO 02/20 696 offenbart als Wachstumssteuerkomponente bei der Flüssigphasensynthese verschiedene phosphororganische Verbindungen, die aber nur im Hinblick auf die gezielte Wachstumssteuerung der zu synthetisierenden Nanopartikel selbst bestimmte funktionale Gruppen tragen können. Diese Substanzen sind daher
20 so gewählt, dass sie gut an das Nanopartikel anlagern können und andererseits das weitere Gitterwachstum verhindern. Beispielhaft genannt sind Phosphinsäureester, Phosphonsäurediester, Trialkylphosphane und andere. Damit gelingt zwar die Synthese der Nanopartikel mit einer engen Größenverteilung, es wird jedoch kein Beitrag zur Vereinfachung der oben genannten Funktionalisierung der Nanopartikel im
25 Hinblick auf die spätere, nachsynthetische Verwendung der Nanopartikel geleistet.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die Flüssigsyntheseverfahren für Nanopartikel im Hinblick auf ihre spätere Verwendung zu vereinfachen.

Die Gegenstände mit den Merkmalen der unabhängigen Ansprüche lösen diese Aufgabe. In den jeweiligen Unteransprüchen finden sich vorteilhafte Weiterbildungen und Verbesserungen des jeweiligen Gegenstandes der Erfindung.

5 Erfindungsgemäß wird die Zugabe eines Modifizierungsreagenz zur Synthesemischung vorgeschlagen, das sich mit einer ersten funktionalen Gruppe an die Nanopartikeloberfläche anlagert und eine zweite funktionale Gruppe zur Bindung an je nach späterer Verwendung der Nanopartikel spezifisch ausgewählte Moleküle trägt. Somit entfällt ein postsynthetischer, separater anwendungsspezifischer Modifikationsschritt. Dabei steht ein Spacermolekül 14 (Fig. 1) zur Verfügung, das die beiden funktionalen Gruppen weit genug voneinander beabstandet trägt. Beispiele für die funktionalen Gruppen sind Carbonyl-, Carboxyl-, und Amingruppen. Eine neue Substanzklasse, die Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester sind dafür besonders geeignet. Die besondere Leistung dieser Modifizierungsreagenzien besteht vor allem darin, dass sie das Wachstum der Nanopartikel gezielt gesteuert zulassen und gleichzeitig während der Synthese (in-situ) die Oberfläche der wachsenden Nanopartikel so modifizieren, dass die Teilchen sich sehr gut in einer Vielzahl von Lösungsmitteln lösen lassen, wodurch die Teilchen nach ihrer Synthese gleich eine gewisse Allround-Brauchbarkeit für Dispergierung in diversen Lösungsmitteln besitzen, etwa für Chloroform, Toluol, Hexan, Alkohole, besonders Isopropanol und Wasser. Dieser Vorteil kommt besonders für solche Nanopartikel zum Tragen, deren Oberfläche nach der Synthese relativ arm mit Molekülen versehen ist, die von sich aus geeignet sind, eine brauchbare Lösbarkeit in entsprechenden Lösungsmitteln zu gewährleisten.

25 Ein erfinderisches Kernmerkmal besteht darin, dass das Modifizierungsreagenz mindestens zwei funktionale Gruppen hat, wobei eine spezifisch für die Kopplung zum Nanopartikel, und die andere spezifisch für eine Kopplung speziell für die spätere Verwendung der Nanopartikel ausgewählt ist, wobei das Reagenz bereits während der Synthese der Nanopartikel zum Einsatz kommt.

30

Optional vorhanden an dem Modifizierungsreagenz ist noch eine dritte funktionale Gruppe 1 (Fig. 2) als zusätzliche Kopplungsstelle für weitere Anwendungszwecke.

5 Optional kann die oben genannte neue Substanzklasse in vorteilhafter Weise gleich eine weitere (dritte) funktionale Gruppe, z.B. über die Esterfunktion, zur anwendungsspezifischen, weiteren Kopplung zur Verfügung stellen.

10 Die vorliegende Erfindung beruht damit auf dem Prinzip, dass die Nanopartikel gleich während ihrer Synthese an ihren Oberflächen mit den Modifizierungsreagenzien in Verbindung kommen, die eine oberflächenmodifizierende „Außenwirkung“ besitzen. Durch diese erfindungsgemäß vorgesehene, vom Nanopartikel weg gerichtete Außenwirkung wird bewirkt, dass sich Moleküle, die typisch sind für die nachsynthetische Verwendung der Nanopartikel, leicht anlagern oder ankoppeln können. Es werden also bereits während der Synthese Kopplungsstellen für die spätere Ver-

15 wendung geschaffen, um beispielsweise eine leichte Dispergierbarkeit in einem bestimmten Medium zu schaffen, etwa einem speziellen Lösungsmittel, oder um Biomoleküle daran anzukoppeln. Dabei kann die Stärke der entstehenden Bindung je nach späterer Verwendung gezielt ausgewählt werden.

20 In vorteilhafter Weise haben die Modifizierungsreagenzien darüber hinaus zum Teil gleichzeitig noch eine weitere Funktion: Sie wirken durch ihre zum Nanopartikel gerichtete „Innenwirkung“, wie im Stand der Technik beschrieben, als Wachstumssteuerkomponente.

25 Erfindungsgemäß werden also bereits bei der Synthese der Teilchen durch Zugabe der Modifizierungsreagenzien geeignete reaktive Gruppen, etwa Estergruppen und insbesondere Carbonyl-, Carboxyl-, oder Amingruppen in die Teilchenoberfläche eingearbeitet. Diese speziell auswählbaren reaktiven Gruppen können dann für die Herstellung einer stabilen Bindung dienen, jeweils zwischen den Nanoteilchen und

30 organischen Matrizen (z. B. Polymere, Lacke etc.), bzw. biologisch relevanten Molekülen wie z.B. Proteinen, Peptiden, Oligonukleotiden oder anderen Nukleinsäure-

molekülen oder nukleinsäureähnliche Moleküle, wie PNAs oder Morpholinos, Oligo- oder Polysacchariden, Haptenen, wie Biotin oder Digoxin oder niedermolekularen synthetischen oder natürlichen Antigenen oder Epitopen.

- 5 Erfindungsgemäß können prinzipiell alle anorganischen Nanopartikel, die sich flüssig aus Ihren Ausgangsstoffen synthetisieren lassen, von der vorliegenden Erfindung profitieren.

- 10 Dies gilt generell sowohl für kristalline, teilkristalline als auch für amorphe Nanopartikel. Im Besonderen gilt dies für Nanopartikel, deren Wirtsmaterial mit Fremdionen dotiert ist und nachfolgend als lumineszierende anorganische dotierte Nanoteilchen (lad-Nanoteilchen) bezeichnet werden.

- 15 Die Dotierung kann dabei stöchiometrisch oder nicht stöchiometrisch sein. Hierunter zählen insbesondere alle Materialien und Materialklassen, die als sogenannte Phosphore in Leuchtschirmen oder Fluoreszenzlampen Verwendung finden, wie sie zum Beispiel in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, WILEY-VCH, 6th edition, 2002 Electronic Release, Kapitel „Luminescent Materials: 1. Inorganic Phosphors“ genannt sind. In diesen Materialien dienen die Fremdionen als Aktivatoren für die Emission von Fluoreszenzlicht nach Anregung durch UV-, sichtbares oder IR-Licht, Röntgen- oder Gammastrahlen oder Elektronenstrahlen. Bei einigen Materialien werden auch mehrere Sorten von Fremdionen in das Wirtsmaterial eingebaut, um einerseits Aktivatoren für die Emission zu erzeugen und um andererseits die Anregung des Teilchensystems effizienter zu gestalten oder um die Absorptionswellenlänge durch Verschiebung an die Wellenlänge einer gegebenen Anregungslichtquelle anzupassen (sogenannte Sensitizer). Der Einbau mehrerer Sorten von Fremdionen kann auch dazu dienen, gezielt eine bestimmte Kombination von Fluoreszenzbanden, die von einem Teilchen emittiert werden sollen, einzustellen.
- 20
- 25

Das Wirtsmaterial der lad-Nanoteilchen besteht vorzugsweise aus Verbindungen des Typs XY. Dabei ist X ein Kation aus Elementen der Hauptgruppen 1a, 2a, 3a, 4a, der Nebengruppen 2b, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b oder der Lanthaniden des Periodensystems. In einigen Fällen kann X auch eine Kombination bzw. Mischung aus den genannten Elementen sein. Y kann ein mehratomiges Anion, enthaltend ein oder mehrere Element(e) der Hauptgruppen 3a, 4a, 5a, der Nebengruppen 3b, 4b, 5b, 6b, 7b und/oder 8b sowie Elemente der Hauptgruppen 6a und/oder 7a, sein. Y kann aber auch ein einatomiges Anion aus der Hauptgruppe 5a, 6a oder 7a des Periodensystems sein. Das Wirtsmaterial der lad-Nanoteilchen kann auch aus einem Element der Hauptgruppe 4a des Periodensystems bestehen. Als Dotierung können Elemente der Hauptgruppen 1a, 2a oder aus der Gruppe enthaltend Al, Cr, Tl, Mn, Ag, Cu, As, Nb, Nd, Ni, Ti, In, Sb, Ga, Si, Pb, Bi, Zn, Co und/oder Elemente der Lanthaniden dienen. Auch Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Elemente können in unterschiedlichen relativen Konzentrationen zueinander als Dotierungsmaterial dienen. Die Konzentration des Dotierungsmaterials im Wirtsgitter beträgt zwischen 10^{-5} mol.-% und 50 mol.-%, bevorzugt zwischen 0,01 mol.-% und 30 mol.-%, besonders bevorzugt zwischen 0,1 mol.-% und 20 mol.-%.

Bevorzugt werden Sulfide, Selenide, Sulfoselenide, Oxysulfide, Borate, Aluminate, Gallate, Silikate, Germanate, Phosphate, Halophosphate, Oxide, Arsenate, Vanadate, Niobate, Tantalate, Sulfate, Phosphide, Wolframate, Molybdate, Alkalihalogenide sowie andere Halogenide oder Nitride als Wirtsmaterialien für die lad-Nanoteilchen verwendet. Beispiele für diese Materialklassen sind zusammen mit den entsprechenden Dotierungen in der folgenden Liste angegeben (Materialien des Typs B:A mit B = Wirtsmaterial und A = Dotierungsmaterial):

LiI:Eu; NaI:Tl; CsI:Tl; CsI:Na; LiF:Mg; LiF:Mg,Ti; LiF:Mg,Na; KMgF₃:Mn;
 Al₂O₃:Eu; BaFCl:Eu; BaFCl:Sm; BaFBr:Eu; BaFCl_{0,5}Br_{0,5}:Sm; BaY₂F₈:A (A = Pr, Tm, Er, Ce); BaSi₂O₅:Pb; BaMg₂Al₁₆O₂₇:Eu; BaMgAl₁₄O₂₃:Eu;
 BaMgAl₁₀O₁₇:Eu; BaMgAl₂O₃:Eu; Ba₂P₂O₇:Ti; (Ba,Zn,Mg)₃Si₂O₇:Pb;
 Ce(Mg,Ba)Al₁₁O₁₉; Ce_{0,65}Tb_{0,35}MgAl₁₁O₁₉:Ce,Tb; MgAl₁₁O₁₉:Ce,Tb;

MgF₂:Mn; MgS:Eu; MgS:Ce; MgS:Sm; MgS:(Sm,Ce); (Mg,Ca)S:Eu; MgSiO₃:Mn;
 3,5MgO·0,5MgF₂·GeO₂:Mn; MgWO₄:Sm; MgWO₄:Pb; 6MgO·As₂O₅:Mn;
 (Zn,Mg)F₂:Mn; (Zn₄Be)SO₄:Mn; Zn₂SiO₄:Mn; Zn₂SiO₄:Mn,As; ZnO:Zn;
 ZnO:Zn,Si,Ga; Zn₃(PO₄)₂:Mn; ZnS:A (A = Ag, Al, Cu); (Zn,Cd)S:A (A = Cu, Al,
 5 Ag, Ni); CdBO₄:Mn; CaF₂:Mn; CaF₂:Dy; CaS:A (A = Lanthanide, Bi); (Ca,Sr)S:Bi;
 CaWO₄:Pb; CaWO₄:Sm; CaSO₄:A (A = Mn, Lanthanide);
 3Ca₃(PO₄)₂·Ca(F,Cl)₂·Sb,Mn; CaSiO₃:Mn,Pb; Ca₂Al₂Si₂O₇:Ce; (Ca,Mg)SiO₃:Ce;
 (Ca,Mg)SiO₃:Ti; 2SrO·6(B₂O₃)·SrF₂:Eu; 3Sr₃(PO₄)₂·CaCl₂:Eu; A₃(PO₄)₂·A₂Cl₂:Eu
 (A = Sr, Ca, Ba); (Sr,Mg)₂P₂O₇:Eu; (Sr,Mg)₃(PO₄)₂:Sn; SrS:Ce; SrS:Sm,Ce;
 10 SrS:Sm; SrS:Eu; SrS:Eu,Sm; SrS:Cu,Ag; Sr₂P₂O₇:Sn; Sr₂P₂O₇:Eu;
 Sr₄Al₁₄O₂₅:Eu; SrGa₂S₄:A (A = Lanthanide, Pb); SrGa₂S₄:Pb;
 Sr₃Gd₂Si₆O₁₈:Pb,Mn; YF₃:Yb,Er; YF₃:Ln (Ln = Lanthanide); YLiF₄:Ln (Ln =
 Lanthanide); Y₃Al₅O₁₂:Ln (Ln = Lanthanide); YAl₃(BO₄)₃:Nd,Yb; (Y,Ga)BO₃:Eu;
 (Y,Gd)BO₃:Eu; Y₂Al₃Ga₂O₁₂:Tb; Y₂SiO₅:Ln (Ln = Lanthanide); Y₂O₃:Ln (Ln =
 15 Lanthanide); Y₂O₂S:Ln (Ln = Lanthanide); YVO₄:A (A = Lanthanide, In);
 Y(P,V)O₄:Eu; YT₂O₄:Nb; YAlO₃:A (A = Pr, Tm, Er, Ce); YOCl:Yb,Er;
 LnPO₄:Ce,Tb (Ln = Lanthanide oder Mischungen von Lanthaniden); LuVO₄:Eu;
 GdVO₄:Eu; Gd₂O₂S:Tb; GdMgB₅O₁₀:Ce,Tb; LaOBr:Tb; La₂O₂S:Tb; LaF₃:Nd,Ce;
 BaYb₂F₈:Eu; NaYF₄:Yb,Er; NaGdF₄:Yb,Er; NaLaF₄:Yb,Er; LaF₃:Yb,Er,Tm;
 20 BaYF₅:Yb,Er; Ga₂O₃:Dy; GaN:A (A = Pr, Eu, Er, Tm); Bi₄Ge₃O₁₂; LiNbO₃:Nd,Yb;
 LiNbO₃:Er; LiCaAlF₆:Ce; LiSrAlF₆:Ce; LiLuF₄:A (A = Pr, Tm, Er, Ce);
 Li₂B₄O₇:Mn, SiO_x:Er,Al (0 ≤ x ≤ 2).

Besonders bevorzugt werden folgende Materialien verwendet: YVO₄:Eu, YVO₄:Sm,
 25 YVO₄:Dy, LaPO₄:Eu, LaPO₄:Ce, LaPO₄:Ce,Tb, CePO₄:Tb; ZnS:Tb, ZnS:TbF₃,
 ZnS:Eu, ZnS:EuF₃, Y₂O₃:Eu, Y₂O₂S:Eu, Y₂SiO₅:Eu, SiO₂:Dy, SiO₂:Al, Y₂O₃:Tb,
 CdS:Mn, ZnS:Tb, ZnS:Ag, ZnS:Cu. Unter den besonders bevorzugten Materialien
 werden insbesondere diejenigen ausgewählt, die eine kubische Gitterstruktur des
 Wirtsgitters besitzen, da bei diesen Materialien die Zahl der einzelnen Fluoreszenz-
 30 banden minimal wird. Beispiele hierfür sind: MgF₂:Mn; ZnS:Mn, ZnS:Ag, ZnS:Cu,
 CaSiO₃:Ln, CaS:Ln, CaO:Ln, ZnS:Ln, Y₂O₃:Ln, oder MgF₂:Ln (Ln = Lanthaniden).

Die vorliegende Erfindung kann ebenso für Nanopartikel aus folgenden Substanzen bevorzugt eingesetzt werden, die alle auch zusätzlich noch mit einem oder mehreren Elementen der Lanthaniden und/oder Mn, Ag, Cu, Bi, Cr, Sn, Sb dotiert sein können.

5

1. Aus der Gruppe der Halogenide: zum Beispiel XY_2 ($X = \text{Mg, Ca, Sr, Ba}$; $Y = \text{F, Cl, I}$), $\text{CaF}_2:\text{Eu (II)}$, $\text{BaF}_2:\text{Eu}$, $\text{BaMgF}_4:\text{Eu}$, $\text{LiBaF}_3:\text{Eu}$, $\text{SrF}_2:\text{Eu}$, SrBaF_2Eu , $\text{CaBr}_2:\text{Eu-SiO}_2$, $\text{CaCl}_2:\text{Eu}$, $\text{CaCl}_2:\text{Eu-SiO}_2$, $\text{CaCl}_2:\text{Eu,Mn-SiO}_2$, $\text{CaI}_2:\text{Eu}$, $\text{CaI}_2\text{Eu,Mn}$, $\text{KMgF}_3:\text{Eu}$, $\text{SrF}_2:\text{Eu (II)}$, $\text{BaF}_2:\text{Eu (II)}$, YF_3 , NaYF_4 ,

10

2. Aus der Gruppe der Erdalkalisulfate: zum Beispiel XSO_4 ($X = \text{Mg, Ca, Sr, Ba}$), $\text{SrSO}_4:\text{Eu}$, $\text{SrSO}_4:\text{Eu,Mn}$, $\text{BaSO}_4:\text{Eu}$, $\text{BaSO}_4:\text{Eu,Mn}$, $\text{CaSO}_4:\text{Eu}$, $\text{CaSO}_4:\text{Eu,Mn}$, sowie jeweils gemischte Erdalkalisulfate, auch in Kombination mit Magnesium, z.B. $\text{Ca,MgSO}_4:\text{Eu,Mn}$,

15

3. Aus der Gruppe der Phosphate und Halophosphate: zum Beispiel $\text{CaPO}_4:\text{Ce,Mn}$, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}:\text{Ce,Mn}$, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}:\text{Ce,Mn}$, $\text{SrPO}_4:\text{Ce,Mn}$, $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}:\text{Ce,Mn}$, $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}:\text{Ce,Mn}$, dieses auch mit Eu (II) und Eu,Mn codotiert, $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2:\text{Eu}$, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2:\text{Eu, Mn}$, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}:\text{Eu}$, $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}:\text{Eu}$, $\text{Ba}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}:\text{Eu}$, $\text{Ba}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}:\text{Eu,Mn}$, $\text{Ca}_2\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_3\text{Cl}:\text{Eu}$, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}:\text{Eu}^{2+}\text{X}^{3+}$, $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}:\text{Eu}^{2+}\text{X}^{3+}$ ($X = \text{Nd, Er, Ho, Tb}$), $\text{Ba}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}:\text{Eu}$, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2:\text{Eu}$, $\text{CaB}_2\text{P}_2\text{O}_9:\text{Eu}$, $\text{CaB}_2\text{P}_2\text{O}_9:\text{Eu}$, $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7:\text{Eu}$, $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7:\text{Eu, Mn}$, $\text{Sr}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2:\text{Eu}$, $(\text{Sr, Ca, Ba, Mg})_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2:\text{Eu}$, $\text{LaPO}_4:\text{Ce}$, CePO_4

20

25

4. Aus der Gruppe der Borate: zum Beispiel LaBO_3 , $\text{LaBO}_3:\text{Ce}$, $\text{ScBO}_3:\text{Ce}$, $\text{YAlBO}_3:\text{Ce}$, $\text{YBO}_3:\text{Ce}$, $\text{Ca}_2\text{B}_5\text{O}_9\text{Cl}:\text{Eu}$, $x\text{EuO} \cdot y\text{Na}_2\text{O} \cdot z\text{B}_2\text{O}_3$

5. Aus der Gruppe der Vanadate: zum Beispiel YVO_4 , $\text{YVO}_4\text{:Eu}$, $\text{YVO}_4\text{:Dy}$, $\text{YVO}_4\text{:Sm}$, $\text{YVO}_4\text{:Bi}$, $\text{YVO}_4\text{:Bi,Eu}$, $\text{YVO}_4\text{:Bi,Dy}$, $\text{YVO}_4\text{:Bi,Sm}$, $\text{YVO}_4\text{:Tm}$, $\text{YVO}_4\text{:Bi,Tm}$, GdVO_4 , $\text{GdVO}_4\text{:Eu}$, $\text{GdVO}_4\text{:Dy}$, $\text{GdVO}_4\text{:Sm}$, $\text{GdVO}_4\text{:Bi}$, $\text{GdVO}_4\text{:Bi,Eu}$, $\text{GdVO}_4\text{:Bi,Dy}$, $\text{GdVO}_4\text{:Bi,Sm}$
- 5 6. Aus der Gruppe der Aluminate: zum Beispiel $\text{MgAl}_2\text{O}_4\text{:Eu}$, $\text{CaAl}_2\text{O}_4\text{:Eu}$, $\text{SrAl}_2\text{O}_4\text{:Eu}$, $\text{BaAl}_2\text{O}_4\text{:Eu}$, $\text{LaMgAl}_{11}\text{O}_{19}\text{:Eu}$, $\text{BaMgAl}_{10}\text{O}_{17}\text{:Eu}$, $\text{BaMgAl}_{10}\text{O}_{17}\text{:Eu, Mn}$, $\text{CaAl}_{12}\text{O}_{19}\text{:Eu}$, $\text{SrAl}_{12}\text{O}_{19}\text{:Eu}$, $\text{SrMgAl}_{10}\text{O}_{17}\text{:Eu}$, $\text{Ba}(\text{Al}_2\text{O}_3)_6\text{:Eu}$, $(\text{Ba, Sr})\text{MgAl}_{10}\text{O}_{17}\text{:Eu, Mn}$, $\text{CaAl}_2\text{O}_4\text{:Eu, Nd}$, $\text{SrAl}_2\text{O}_4\text{:Eu, Dy}$, $\text{Sr}_4\text{Al}_{14}\text{O}_{25}\text{:Eu, Dy}$.
- 10 7. Aus der Gruppe der Silikate: zum Beispiel $\text{BaSrMgSi}_2\text{O}_7\text{:Eu}$, $\text{Ba}_2\text{MgSiO}_7\text{:Eu}$, $\text{BaMg}_2\text{Si}_2\text{O}_7\text{:Eu}$, $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{:Eu}$, $\text{SrBaSiO}_4\text{:Eu}$, $\text{Sr}_2\text{Si}_3\text{O}_8\text{:SrCl}_2\text{:Eu}$, $\text{Ba}_5\text{SiO}_4\text{Br}_6\text{:Eu}$, $\text{Ba}_5\text{SiO}_4\text{Cl}_6\text{:Eu}$, $\text{Ca}_2\text{MgSi}_2\text{O}_7\text{:Eu}$, $\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8\text{:Eu}$, $\text{Ca}_{1.5}\text{Sr}_{0.5}\text{MgSi}_2\text{O}_7\text{:Eu}$, $(\text{Ca, Sr})_2\text{MgSi}_2\text{O}_7\text{:Eu}$, $\text{Sr}_2\text{LiSiO}_4\text{F:E}u$.
- 15 8. Aus der Gruppe der Wolframate und Molybdate: zum Beispiel X_3WO_6 ($\text{X} = \text{Mg, Ca, Sr, Ba}$), X_2WO_4 ($\text{X} = \text{Li, Na, K, Rb, Cs}$), XMoO_4 ($\text{X} = \text{Mg, Ca, Sr, Ba}$) sowie Polymolybdate oder Polywolframate bzw. die Salze der entsprechenden Hetero- oder Isopolysäuren.
- 20 9. Aus der Gruppe der Germanate: zum Beispiel Zn_2GeO_4
- 25 10. Aus folgender Gruppe: $\text{ALnO}_2\text{:Yb, Er}$ ($\text{A} = \text{Li, Na}$; $\text{Ln} = \text{Gd, Y, Lu}$); $\text{Ln}_2\text{O}_3\text{:Yb, Er}$ ($\text{Ln} = \text{La, Gd, Y, Lu}$); $\text{LnAO}_4\text{:Yb, Er}$ ($\text{Ln} = \text{La, Y}$; $\text{A} = \text{P, V, As, Nb}$); $\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{Ge}_3\text{O}_{12}\text{:Er}$; $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S:Yb, Er}$; $\text{La}_2\text{S:Yb, Er}$.

Die vorliegende Erfindung kann auch zur Synthese von oxidischen Nanopartikeln dienen, die via Fällungsreaktion hergestellt werden, wie z.B. CeO_2 , Y_2O_3 , ZnO , SnO_2 , TiO_2 , etc..

Die vorliegende Erfindung kann bevorzugt zur Synthese kristalliner Wirtsgitter der bisher beschriebenen Verbindungen dienen, sie schließt aber die Synthese amorpher oder teilkristalliner Formen der Teilchen nicht aus.

- 5 Nanoteilchen gemäß der vorliegenden Erfindung weisen eine Größe von 1 nm bis 1 µm, auf, die gezielt unter Verwendung der erfindungsgemäß vorgesehenen Modifizierungsreagenzien einstellbar ist, und lassen sich bis zur Größe von wenigen Nanometern (etwa 2 Nanometern) in enger Größenverteilung herstellen.
- 10 Die erfindungsgemäße Modifizierung der Oberfläche erfolgt während der Bildung der Nanopartikel - in situ Modifikation - im Gegensatz zu der nachsynthetischen Modifikation. Die erhaltenen Nanopartikel können daher direkt mit einer gewünschten chemischen Oberfläche in einem Schritt synthetisiert werden.
- 15 Die Kristallwachstumsgeschwindigkeiten und die resultierenden Partikeldurchmesser sind je nach Typ und chemischer Zusammensetzung des Wirtsgitters und Synthesebedingungen wie Lösungsmittel und Temperatur unterschiedlich groß. Durch den Zeitpunkt der Zugabe des Modifizierungsreagenzes zur Reaktionslösung kann die Größe der Partikel gezielt beeinflusst werden. Der Zeitpunkt der Zugabe des Modifizierungsreagenz während der Synthesezeitspanne ist umso später, je größer die geplante, durchschnittliche Größe der Nanopartikel ist.
- 20
- 25 Gitter, die eine schnelle Kristallbildung aufweisen und eher große Nanopartikel bilden (z.B. 20-30 nm), können durch eine direkte Zugabe des Modifizierungsreagenzes zur Reaktionslösung noch vor dem Aufheizen im Wachstum begrenzt werden, während bei Partikeltypen, die zu kleinen Durchmessern neigen, eine zeitverzögerte Zugabe zunächst das Kristallwachstum fortschreiten lässt.

Somit ist es durch die Wahl des Zeitpunktes, an dem das Modifizierungsreagenz erfindungsgemäß zur Synthesemischung gegeben wird, möglich, das Partikelwachstum zu steuern und damit gewünschte Partikelgrößen zusätzlich zu einer chemisch modifizierten Oberfläche zu erhalten.

5

Die Modifizierung der Oberfläche, also das gezielte Anbringen chemischer Gruppen, erlaubt eine Veränderung der Eigenschaften der Nanopartikel hinsichtlich ihrer Löslichkeit in organischen und anorganischen Lösungsmitteln unterschiedlichster Polarität. Auch das Einbringen in Kunststoffe, Lacke, Tinten und Polymere und die homogene Verteilung in diesen Matrices kann durch eine entsprechende Modifizierung erreicht werden. Zudem können durch die Anbringung funktioneller Gruppen Kopplungen mit weiteren Molekülen wie z.B. Biomolekülen erfolgen. Dadurch können die fluoreszierenden oder magnetischen Eigenschaften der Nanopartikel als Marker für biologische Anwendungen eingesetzt werden.

15

Durch die Modifizierung mit chemischen Verbindungen, die zwei oder mehrere funktionelle Gruppen tragen, kann zudem die Möglichkeit eines analytischen Nachweises der Oberflächenmodifizierung eingeführt werden, beispielsweise durch die IR-spektroskopisch empfindlich detektierbare Carbonylschwingung einer Carbonylfunktion.

20

Als Modifizierungsreagenzien können erfindungsgemäß folgende Verbindungen verwendet werden:

- 25 Verbindungen mit einer oder mehreren Phosphonsäure/-estergruppen (Mono- oder Oligophosphonsäuren; Mono- oder Oligophosphonsäureester);
Iminobisphosphonsäuren/-ester;
Amine, primäre und sekundäre;
Alkohole;
30 Boronsäuren/-ester;
Alkylhalogenide;

organische Phosphate / Borate;

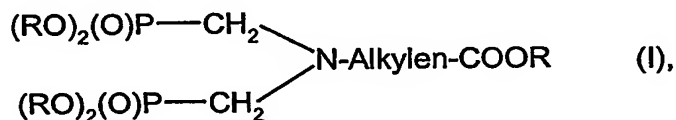
Thiole, Disulfide, Polysulfide;

Sulfonate;

5 sowie bifunktionale Verbindungen mit einer Funktionalität entsprechend einer der oben genannten, an einem Ende einer Kohlenwasserstoffkette variabler Länge, z.B. C₆ oder C₁₁, befindlich und einer anderen funktionellen Gruppe am anderen Ende dieser Kohlenwasserstoffkette befindlich, wobei diese zum Beispiel eine Carbonylfunktion sein kann, die weiteren chemischen Umsetzungen, z.B. Veresterungen, Amidierung usw. zur Verfügung steht.

10

Besonders geeignet als Modifizierungsreagenz ist jedoch eine neue Substanzklasse, die Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester der Formel I



15

wobei

R einen C₁-C₄-Alkylrest und

20

Alkylen einen C₁-C₂₂-Alkylenrest oder C₇-C₂₀-Alkylenarylenrest, vorzugsweise einen C₅-C₁₇-Alkylenrest, der linear oder verzweigt sein kann und zusätzlich als weitere Substituenten Halogenatome, COOR-Gruppen, Alkoxygruppen, Bis-(dialkoxyphosphorylmethyl)aminogruppen oder Arylreste tragen kann, darstellt.

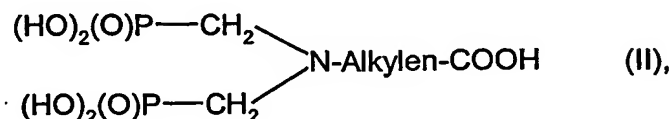
25

Dabei koppeln die Phosphatgruppen an die Oberfläche, sind im obigen Sinne nach innen gerichtet, und die Carbonsäure- bzw. -esterfunktion sind nach außen gerichtet.

Ein Weg, diese oben genannte neue Substanzklasse herzustellen, ist wie folgt gegeben:

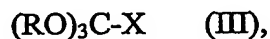
Ein Verfahren zur erfindungsgemäßen Herstellung der Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II

5



wobei Alkylen die oben angegebene Bedeutung hat,

10 mit Orthoestern der Formel III



wobei

15

R die oben zu Formel (I) angegebene Bedeutung hat und

X für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₄-Alkylrest oder für einen Phenylrest, vorzugsweise für Wasserstoff, steht,

20

bei Temperaturen von 60-200°C umgesetzt.

Verbindungen der Formel II sind zugänglich durch Reaktion von Aminosäuren mit bezogen auf die Aminogruppe 2-3 Molen Formaldehyd und 2-3 Molen Phosphoriger Säure.

25

Als Aminosäuren können in diese Reaktion eingesetzt werden:

Glycin, Alanin, Leucin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Lysin, Valin, Phenylalanin, beta-Alanin, 4-Aminobuttersäure, 6-Aminocaprinsäure, 11-Aminoundecansäure, 7-Aminoheptansäure, 8-Aminooctansäure, 12-Aminododecansäure und 4-Aminomethylbenzoesäure, vorzugsweise 11-Aminoundecansäure und 6-Aminocaprinsäure.

5

Als Verbindungen der Formel III können eingesetzt werden die Trimethyl- Triethyl, Tripropyl-, Triisopropyl und Tributylester der Orthoameisensäure, Orthoessigsäure und der Orthobenzoessäure, vorzugsweise Orthoameisensäure.

10

Die Reaktion findet bei 60°C bis 200°C statt. In einer bevorzugten Ausführungsform werden Orthoameisensäuretrialkylester bei ihrer Siedetemperatur eingesetzt. Die Reaktion findet in Gegenwart oder Abwesenheit, vorzugsweise in Abwesenheit von Lösungsmitteln statt. Es werden mindestens für jede Phosphorylgruppe im Edukt zwei Mol und für jede Carboxylgruppe ein Mol Orthoester eingesetzt. Nach der Re-

15

aktion werden nicht umgesetzte Edukte abfiltriert und der Überschuss an Orthoester abdestilliert. Die erfindungsgemäßen Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester können meist nicht durch Vakuumdestillation gereinigt werden, fallen aber in für die geplante Verwendung ausreichender Reinheit an. Eine Reinigung kann durch chromatographische Methoden erfolgen.

20

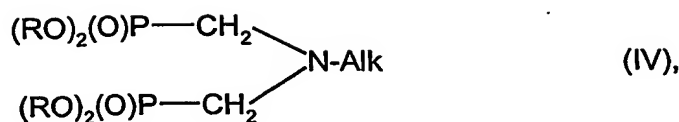
Die erfindungsgemäßen Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester können vorteilhaft als modifizierendes Lösungsmittel für die Herstellung von nanoteiligen Metallsalzen eingesetzt werden, wobei z.B. ein Metallhalogenid mit einer Säure, z.B. Phosphorsäure oder Borsäure, umgesetzt wird. Die Nanoteilchen zeich-

25

nen sich durch eine geringe Teilchengröße und durch eine gezielte Oberflächenfunktionalisierung durch Estergruppen aus. Die durchschnittlichen Durchmesser der Nanoteilchen betragen 1 bis 100 nm.

30

Ferner können einem speziellen, vorteilhaften Aspekt der vorliegenden Erfindung folgende Verbindungen der Formel IV als Lösungsmittel für die Herstellung von Metallsalznanopartikeln eingesetzt werden:

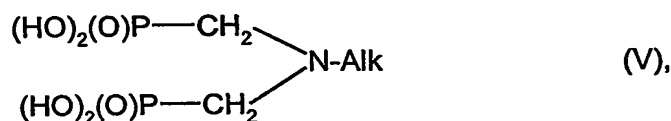


wobei

5 R die oben zu Formel (I) angegebene Bedeutung hat und

Alk für einen C₄-C₂₂-Alkylrest oder C₇-C₃₀ Aralkyl- oder Arylalkylrest steht.

10 Diese an sich bekannten Verbindungen der Formel IV sind durch Erhitzen von Verbindungen der Formel V



wobei

15

Alk die oben zu Formel (IV) angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der Formel (III) zugänglich.

20 Die Verbindungen der Formel V sind durch Reaktion von den Aminen H₂N-Alk mit Phosphoriger Säure und Formaldehyd zugänglich.

25 Wenn Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester als Modifizierungsreagenz gewählt wird, dann ergibt sich der weitere Vorteil, dass die Nanoteilchen besonders gute Lösungseigenschaften besitzen, und das Größenwachstum der Teilchen kann besonders zuverlässig kontrolliert werden. Außerdem steht die oben genannte weitere, dritte funktionelle Gruppe z.B. als Estergruppe zur weiteren Kopplung je nach Anwendungszweck zur Verfügung.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass eine im Modifizierungsreagenz enthaltene Carbonylgruppe zuverlässig mit IR- Spektroskopie nachgewiesen werden kann, wodurch ein einfacher Nachweis ermöglicht ist, dass die gewünschte Oberflächenmodifizierung der Nanopartikel auch tatsächlich stattgefunden hat.

5

Besonders bevorzugt sind Iminobis(methylenphosphono)undecansäurepentaethyl-ester und Iminobis(methylenphosphono)capronsäurepentaethyl-ester.

10

Die beiden Substanzen koppeln gut an die Oberflächen der Nanopartikel an und sind in den verwendeten Lösungsmitteln löslich, wie sie weiter unten beschrieben sind. Homologe mit ähnlichen Kettenlängen weisen ähnlich gute Eigenschaften aufweisen.

15

Wie aus der vorangegangenen Zusammenfassung und aus den folgenden Herstellungs- und Anwendungsbeispielen ersichtlich wird, lassen sich mittels der erfinderischen Lehre diverse Nanopartikel gezielt für einen späteren Anwendungszweck synthetisieren, wobei sowohl die Palette an Nanopartikeln sehr divers ist als auch die Palette der anwendungsspezifischen Moleküle, an die die Nanopartikel ankoppeln können.

20

Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Zeichnungen dargestellt und in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert.

Es zeigen:

25

Fig. 1 eine Schemazeichnung zur Darstellung eines erfindungsgemäß vorgesehenen Modifizierungsreagenz mit zwei funktionalen Gruppen auf einer Nanopartikeloberfläche,

30

Fig. 2 eine Darstellung nach Fig. 1, wobei das Reagenz drei funktionale Gruppen trägt.

In Fig. 1 ist im unteren Bereich die Oberfläche eines Nanopartikels 10 schematisch als Linie dargestellt, ohne einzelne Moleküle zu zeigen. Das erfindungsgemäß eingesetzte Modifizierungsreagenz 11 ist hier schematisch am Beispiel eines einzigen Moleküls gezeigt. Es enthält drei wesentliche Bestandteile: Ein Spacer oder Träger 14, der zwei funktionale Gruppen 12 und 16 trägt. Die funktionale Gruppe 12 koppelt an die Nanopartikeloberfläche an, und die funktionale Gruppe 16 ragt weg von der Oberfläche des Nanopartikels. Sie steht für eine anwendungsspezifische Kopplung an weitere Moleküle zur Verfügung, wie es weiter oben bereits erwähnt wurde. Der Spacer 14 ist im Allgemeinen notwendig, damit sich die funktionalen Gruppen nicht gegenseitig in ihrer Wirkung einschränken oder ganz neutralisieren. Die beiden funktionellen Gruppen können durch mindestens eine CH_2 -Gruppe (oder ein anderes Brückenatom) miteinander verbunden sein.

In dem in Fig. 1 gezeigten Beispiel können die erwähnten Bestandteile 10, 12, 14, 16 beispielsweise aus folgenden chemischen Substanzen bestehen:

- 10: Nanopartikeloberfläche mit Phosphatgruppen $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})_2$
- 12: Phosphonosäurediethylester $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$
- 14: Alkylkette $(\text{CH}_2)_x$, $X = 1-?$
- 16: Carbonsäureethylester $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$

Erfindungsgemäß wird damit eine Kopplung des Phosphonsäureesters an die Oberflächenphosphatgruppen unter Ausbildung einer Diphosphonatgruppierung $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OR})-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(-\text{OR})-$ (Umesterung) erreicht. Alternativ hierzu kann die Phosphatgruppe in die Nanopartikeloberfläche eingebaut werden. Die freie Carbonsäureesterfunktion steht für weitere Reaktionen zur Verfügung.

In Fig. 2, deren Komponenten wie in Fig. 1 beschrieben ausgebildet sein können, steht nun außer der Konfiguration aus Fig. 1 noch eine weitere - die dritte - funktionale Gruppe 18 zur Verfügung, wie oben bereits erwähnt wurde.

Herstellungsbeispiele für Modifizierungsreagenzien:

Im Folgenden werden zunächst Beispiele gegeben für die Herstellung einiger Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester:

5

Beispiel 1:

Herstellung von Iminobis(methylenphosphono)undecansäure:

10 Man mischt 200 g 11-Aminoundecansäure, 170 g Phosphorige Säure, 200 ml Wasser und 200 ml konzentrierte Salzsäure, erhitzt auf 100°C und gibt innerhalb von 1 h 324 g Formalin (37 %) hinzu. Man rührt noch 1 h bei 100°C, lässt auf Raumtemperatur abkühlen und saugt das ausgefallene Produkt ab. Man erhält 460 g Produkt.

Beispiel 2:

15 Herstellung von Iminobis(methylenphosphono)capronsäure:

20 Man mischt 131 g 6-Aminocapronsäure, 170 g Phosphorige Säure, 200 ml Wasser und 200 ml konzentrierte Salzsäure, erhitzt auf 100°C und gibt innerhalb von 1 h 324 g Formalin (37 %) hinzu. Man rührt noch 1 h bei 100°C und destilliert das Wasser im Vakuum ab. Man erhält 240 g Produkt.

Beispiel 3:

Herstellung von Iminobis(methylenphosphono)undecansäure pentaethylester:

25 Man erhitzt 100 g des Produktes aus Beispiel 1 mit 1000 g Orthoameisensäuretriethylester 14 h auf Rückfluss. Man filtriert das nicht umgesetzte Edukt ab und destilliert alle bis 140°C bei 5 Torr flüchtigen Bestandteile ab. Man erhält 65 g Produkt (Charakterisierung durch ¹H-NMR-Spektroskopie).

Beispiel 4:

Herstellung von Iminobis(methylenphosphono)capronsäurepentaethylester:

- 5 Man erhitzt 200 g des Produktes aus Beispiel 2 mit 2000 g Orthoameisensäuretriethylester 13,5 h auf Rückfluss. Man filtriert das nicht umgesetzte Edukt ab und destilliert alle bis 140°C bei 5 Torr flüchtigen Bestandteile ab. Man erhält 148g Produkt (Charakterisierung durch ^1N -NMR-Spektroskopie).

Beispiel 5:

- 10 Herstellung von Iminobis(methylenphosphono)undecansäurepenta-isopropylester:

- Man verfährt wie in Beispiel 3 angegeben, wobei 1000 g Orthoameisensäuretriisopropylester als Orthoester eingesetzt wird. Man erhält 163 g Produkt (Charakterisierung durch ^1N -NMR-Spektroskopie).

15

Herstellungsbeispiele zur Synthese von modifizierten Nanopartikeln**1. Beispiel:**

- 20 Im Folgenden wird eine Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform für ein erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren für die beispielhafte Herstellung von $\text{LaPO}_4\text{:Ce,Tb}$ Nanopartikeln, modifiziert mit erfindungsgemäß vorgesehenen Phosphonsäuren gegeben:

- 25 In einem 50 ml fassenden Hauptkolben mit Intensivkühler, Temperaturfühler und angeschlossenem Heizpilz werden die Salze $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,4 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,7 mmol) und TbCl_3 (0,9 mmol) in Methanol (ca. 2,5 ml) gelöst und die Lösung anschließend mit Tris-2-ethylhexylphosphat (TEHP) versetzt. Methanol und Kristallwasser werden zunächst bei Raumtemperatur (1-2 h) und anschließend bei 50°C im
- 30 Vakuum mehrere Stunden entfernt.

In einem zweiten Kolben wird trockene Orthophosphorsäure (6 mmol) in Tetraethylenglycoldimethylether (1,4 ml) gelöst.

5 In einem dritten Kolben wird die Phosphonsäure 11-Phosphonoundecansäure (1,2 mmol) in TEHP (3-4 ml) gelöst, wobei gegebenenfalls erwärmt werden kann.

Die Salzlösung wird bei 50°C unter Stickstoffatmosphäre mit TEHP (4 ml) verdünnt und mit Trioctylamin (8,0 ml, 18,0 mmol), der Phosphor- sowie der Phosphonsäurelösung versetzt. Anschließend wird 15-18 h auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlen der
10 Reaktionsmischung wird diese zur Fällung der Nanopartikel auf Methanol (150 ml) gegossen. Der abgesetzte Niederschlag wird dekantiert und anschließend zentrifugiert. Nach Waschen mit Methanol wird im Vakuum getrocknet.

2. Beispiel:

15

Im Folgenden wird eine Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform für ein erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren für die beispielhafte Herstellung von $\text{LaPO}_4\text{:Ce,Tb}$ Nanopartikeln, modifiziert mit erfindungsgemäß vorgesehenen flüssigen Phosphonsäureestern gegeben:

20

In einem 50 ml fassenden Hauptkolben mit Intensivkühler, Temperaturfühler und angeschlossenem Heizpilz werden die Salze $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,4 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,7 mmol) und TbCl_3 (0,9 mmol) in Methanol (ca. 2,5 ml) gelöst und die Lösung anschließend mit Tris-2-ethylhexylphosphat (TEHP) versetzt. Methanol und Kristallwasser wird zunächst bei Raumtemperatur (1-2 h) und anschließend bei 50°C im
25 Vakuum mehrere Stunden entfernt.

30

In einem zweiten Kolben wird trockene Orthophosphorsäure (6 mmol) in Tetraethylenglycoldimethylether (1,4 ml) gelöst.

In einem dritten Gefäß wird der Phosphonsäureester 11-Phosphonoundecansäuretriethylester (1,35 ml) als 5 % Lösung in TEHP (v/v) angesetzt.

5 Die Salzlösung wird bei 50°C unter Stickstoffatmosphäre mit TEHP (8 ml) verdünnt und mit Trioctylamin (8,0 ml, 18,0 mmol), der Phosphorsäurelösung und der Phosphonsäurelösung versetzt. Anschließend wird 15-18 h auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird zur Fällung der Nanopartikel auf Methanol (150 ml) gegossen. Der abgesetzte Niederschlag wird dekantiert und anschließend zentrifugiert. Nach Waschen mit Methanol wird im Vakuum getrocknet.

10

3. Beispiel:

Im Folgenden wird eine Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform für ein erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren für die beispielhafte Herstellung von
15 $\text{LaBO}_3\text{:Ce,Tb}$ Nanopartikeln, modifiziert mit erfindungsgemäß vorgesehenen Iminobisphosphonsäureester gegeben.

In einem 50 ml fassenden Hauptkolben mit Intensivkühler, Temperaturfühler und
20 angeschlossenem Heizpilz werden die Salze $\text{LaCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (1,2 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,35 mmol) und TbCl_3 (0,45 mmol) in Methanol (ca. 1,2 ml) gelöst und die Lösung anschließend mit Tributylphosphat (TBP) (27 ml) versetzt. Methanol und Kristallwasser werden zunächst bei Raumtemperatur (1-2 h) und anschließend bei 50°C im Vakuum mehrere Stunden entfernt.

25 Anschließend wird die Salzlösung bei 50°C unter Stickstoffatmosphäre mit Trioctylamin (13,5 mmol) und H_3BO_3 (4,5 mmol) versetzt und auf 200°C erhitzt. Nach 4 h Reaktionszeit wird der Synthesemischung die Iminobis(methylenphosphono)capronsäurepentaethylester (0,275 g, 0,6 mmol) zugesetzt und die Reaktion für weitere 15 h fortgesetzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird diese zur Fällung der Nanopartikel auf Methanol (120 ml) gegossen. Der abgesetzte Niederschlag wird dekan-

30

tiert und anschließend zentrifugiert. Nach Waschen mit Methanol wird im Vakuum getrocknet.

4. Beispiel:

5

Im Folgenden wird eine Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform für ein erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren für die beispielhafte Aminfunktionalisierung der in 2. beschriebenen $\text{LaPO}_4\text{:Ce,Tb}$ Nanopartikel modifiziert mit erfindungsgemäß vorgesehenen flüssigen Phosphonsäureestern gegeben:

10

In einem Rundkolben werden die in 2. dargestellten Nanopartikel (17,5 mg, 50 nmol) mit 1,4-Bis(3-Aminopropoxy)-Butan (1,02 g, 5 mmol) auf 150°C erhitzt. Bei ca. 140°C liegt eine optisch klare, leicht gelbliche Dispersion vor. Diese wird für weitere 3 h bei 150°C gerührt und bleibt auch nach Abkühlung auf RT klar. Über Nacht wird gegen 2x2 L 10 mM Na-Carbonatpuffer pH 8,5 dialysiert (Dialyseschlauch Spectra/Por, 5-6.000 MWCO, Spektrum, Niederlande). Das Dialysat ist trübe.

15

5. Beispiel:

20

Im Folgenden wird eine Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform für ein erfindungsgemäßes Verfahren für die beispielhafte Ankopplung eines Antikörpers gegen aminoterminalen Prokollagen Typ III (PIIINP) an in oben unter 4. beschriebene aminofunktionalisierte $\text{LaPO}_4\text{:Ce,Tb}$ Nanopartikel gegeben:

25

Die im 4. Beispiel oben dargestellten Nanopartikel (3 mg, 8,4 nmol) werden in TSE-Puffer pH 8,5 (0,04 M NaCl; 0,05 M Triethanolamin-HCl; 0,04 M NaOH; 0,5 mM EDTA; 0,1 % Tween 20; pH 8,5) überführt. Dazu werden die Partikel 3 x 15 Min. bei 3000 g zentrifugiert und der Niederschlag nach Abdekantieren des Überstandes jeweils in 700 µl TSE-Puffer pH 8,5 aufgenommen. Zur Aktivierung der Partikel wird mit einem 40-fachem Überschuss (50 µl einer 20 mM Lösung in Wasser) sulfo-SIAB (Sulfosuccinimidyl(4-iodoacetyl)aminobenzoat, Perbio Science Deutschland

30

GmbH, Bonn) für 15 Min. bei 25°C inkubiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 12 µl 1 M Glycin (12-facher Überschuss) gestoppt und das freie sulfo-SIAB durch Zentrifugation (s.o.) abgetrennt.

- 5 Der monoklonale Antikörper 35J23 (TSD, Newark, DE, USA) gerichtet gegen PIIINP (aminoterminal Prokollagen Typ III) wird mit einem 30-fachen molaren Überschuss von 2-Iminothiolan (2-IT, Traut's reagent, Perbio Science Deutschland GmbH, Bonn) aktiviert: 10 mg Antikörper 35J23 werden mit Centricon Ultrafiltrationsröhrchen (Ausschlussgröße 50 kD, Millipore, Schwalbach, Deutschland) in
- 10 TSE8 Buffer überführt (Austauschfaktor 1000, TSE8: (100 mmol Triethanolamin, 50 mmol Natriumchlorid, 1 mmol EDTA in Wasser, pH 8.5). Die Proteinkonzentration wird auf 7-8 mg/mL eingestellt. Zu der Antikörperlösung gibt man 150 µL einer 10 mM Lösung von 2-Iminothiolan in TSE8 Puffer und lässt die Mischung 15 Minuten reagieren. Der so Thiol-aktivierte Antikörper wird wie oben beschrieben bei 4°C
- 15 mit TSE8 Puffer umgepuffert, um nicht reagierte Aktivatormoleküle zu entfernen und auf 2 mL eingengt. Die sulfoSIAB aktivierten Nanopartikel und den aktivierten Antikörper enthaltenden Lösungen werden vereinigt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die so erhaltene Dispersion des erweiterten Nachweisteilchen wird von nicht umgesetztem Antikörper durch Zentrifugation wie oben beschrieben abge-
- 20 trennt.

Im Folgenden wird eine Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform für ein erfindungsgemäßes Nachweisverfahren für aminoterminal Prokollagen Typ III mittels der in oben unter 5. beschriebenen, antikörpergekoppelten LaPO₄:Ce,Tb

25 Nanopartikel gegeben:

Der Assay zur Bestimmung von Prokollagen III in Serumproben zur Diagnose ist ein Sandwich Immunoassay mit biotinylierten monoklonalen Fängerantikörpern und nanopartikel-gekoppelten monoklonalen Antikörpern zur Detektion.

- Biotinylierung des monoklonalen Antikörpers MAK P3P 296/3/27 (Dade Behring, Marburg) gerichtet gegen aminoterminalen Prokollagen Typ III: Der Antikörper wird in 0,1 M Carbonat-Puffer pH 8,5 in einer Konzentration von 1 mg/ml gelöst und mit einem 20-fach molaren Überschuss von in Wasser gelöstem Biotin-X-NHS (Sulfo-Biotin-Aminocaprinsäure-N-Hydroxy-Succinimid-Ester, Calbiochem, Schwalbach) für 4 Std. bei RT rotierend inkubiert. Anschließend wird gegen PBS-Puffer (8 mM K_2HPO_4 ; 150 mM NaCl; 2 mM Na_2HPO_4 ; pH 7,4) dialysiert (Dialyseschlauch Spectra/Por, 5-6.000 MWCO, Spektrum, Niederlande).
- Immunoassay: 1 µg des in oben unter 5. beschriebenen Nanopartikel-Konjugates werden mit 0,65 µg des biotinylierten Antikörpers MAK P3P 296/3/27 in Anwesenheit von PIINP Kalibratoren (aus fötalem Rinderserum, Konzentrationen: 0; 5,2; 9,6; 21; 57 und 151 ng/ml) in einem Volumen von 100 µl in PBS Puffer mit 0,1 % BSA bei 37°C für 1 h inkubiert, anschließend in Streptavidin-beschichteten Microtiterplatten (BD BioCoat Streptavidin Assay Plates, BD GmbH Heidelberg) gegeben und für weitere 15 min bei 37°C inkubiert. Nach 3-maligem Waschen mit jeweils 200 µl PBS / 0,1 % BSA wird die Microtiterplatte in einem Tecan SAFIRE Monochromator Plattenleser (Tecan GmbH, Crailsheim, Deutschland) mit folgenden Einstellungen ausgelesen: Anregungswellenlänge: 280 nm (10 nm Spaltbreite); Emissionswellenlängen-Scan von 450 - 650 nm (10 nm Spaltbreite); Zeitverzögerung (time delay): 40 µs und Zeitfenster (time window): 2000 µs. Für jeden Wert wird eine Doppelbestimmung durchgeführt. Die gemessenen Werte werden gegen die eingesetzten Kalibrator-Konzentrationen in einem Diagramm aufgetragen und ergeben eine Eichkurve, anhand derer Konzentrationen von PIINP, die in analoger Weise in humanen Serumproben gemessen werden, bestimmt werden können.

Obwohl die vorliegende Erfindung anhand von bevorzugten Ausführungsbeispielen vorstehend beschrieben wurde, ist sie darauf nicht beschränkt, sondern auf vielfältige Weise modifizierbar.

Schließlich können die Merkmale der Unteransprüche im wesentlichen frei miteinander und nicht durch die in den Ansprüchen vorliegende Reihenfolge miteinander kombiniert werden, sofern sie unabhängig voneinander sind.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Metallsalznanopartikeln (10) in einer Flüssigphasenreaktion, bei der die Nanopartikel in einer Synthesemischung synthetisiert werden und während einer Synthesezeitspanne wachsen, gekennzeichnet durch den Schritt, Hinzugeben eines Modifizierungsreagenz (11) zu der Synthesemischung innerhalb der Synthesezeitspanne, wobei das Modifizierungsreagenz eine funktionale Eigenschaft aufweist, die für eine spätere Verwendung der Nanopartikel nach Abschluss der Synthese geeignet ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei es sich bei den Metallsalznanopartikeln um Substanzen ausgewählt aus der Reihe der Halogenide, der Erdalkalisulfate, der Phosphate und Halophosphate, der Borate, der Vanadate, der Aluminate, der Silikate, der Wolframate, der Molybdate, der Germanate, handelt, die alle auch zusätzlich noch mit einem oder mehreren Elementen der Lanthaniden und/oder Mn, Ag, Cu, Pb, Bi, Cr, Sn, Sb dotiert sein können.
3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei es sich bei den Metallsalznanopartikeln um Substanzen ausgewählt aus der Reihe
- a) XY_2 ($X = \text{Mg, Ca, Sr, Ba}$; $Y = \text{F, Cl, I}$), $\text{CaF}_2\text{:Eu (II)}$, $\text{BaF}_2\text{:Eu}$; $\text{BaMgF}_4\text{:Eu}$; $\text{LiBaF}_3\text{:Eu}$; $\text{SrF}_2\text{:Eu}$; SrBaF_2Eu ; $\text{CaBr}_2\text{:Eu-SiO}_2$; $\text{CaCl}_2\text{:Eu}$; $\text{CaCl}_2\text{:Eu-SiO}_2$; $\text{CaCl}_2\text{:Eu,Mn-SiO}_2$; $\text{CaI}_2\text{:Eu}$; $\text{CaI}_2\text{Eu,Mn}$; $\text{KMgF}_3\text{:Eu}$; $\text{SrF}_2\text{:Eu (II)}$, $\text{BaF}_2\text{:Eu (II)}$, YF_3 , NaYF_4 ,
- b) XSO_4 ($X = \text{Mg, Ca, Sr, Ba}$), $\text{SrSO}_4\text{:Eu}$, $\text{SrSO}_4\text{:Eu,Mn}$, $\text{BaSO}_4\text{:Eu}$, $\text{BaSO}_4\text{:Eu,Mn}$, CaSO_4 , $\text{CaSO}_4\text{:Eu}$, $\text{CaSO}_4\text{:Eu,Mn}$, sowie jeweils gemischte Erdalkalisulfate, auch in Kombination mit Magnesium, z.B. $\text{Ca,MgSO}_4\text{:Eu,Mn}$,

- 5 c) $\text{CaPO}_4\text{:Ce,Mn}$, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl:Ce,Mn}$, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F:Ce,Mn}$,
 $\text{SrPO}_4\text{:Ce,Mn}$, $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl:Ce,Mn}$, $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{F:Ce,Mn}$, dieses auch
mit Eu (II) und Eu,Mn codotiert, $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{:Eu}$; $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{:Eu}$,
Mn; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl:Eu}$; $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl:Eu}$; $\text{Ba}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl:Eu}$;
10 $\text{Ba}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl:Eu,Mn}$, $\text{Ca}_2\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_3\text{Cl:Eu}$; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F:Eu}^{2+}\text{X}^{3+}$;
 $\text{Sr}_5(\text{PO}_4)_3\text{F:Eu}^{2+}\text{X}^{3+}$ ($\text{X}=\text{Nd}$, Er, Ho, Tb); $\text{Ba}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl:Eu}$; $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{:Eu}$;
 $\text{CaB}_2\text{P}_2\text{O}_9\text{:Eu}$; $\text{CaB}_2\text{P}_2\text{O}_9\text{:Eu}$; $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7\text{:Eu}$;
 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7\text{:Eu, Mn}$; $\text{Sr}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2\text{:Eu}$; $(\text{Sr, Ca, Ba, Mg})_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2\text{:Eu}$;
 $\text{LaPO}_4\text{:Ce}$; CePO_4 ,
- 10 d) LaBO_3 ; $\text{LaBO}_3\text{:Ce}$; $\text{ScBO}_3\text{:Ce}$ $\text{YAlBO}_3\text{:Ce}$; $\text{YBO}_3\text{:Ce}$; $\text{Ca}_2\text{B}_5\text{O}_9\text{Cl:Eu}$;
 $x\text{EuO}_y\text{Na}_2\text{O}^z\text{B}_2\text{O}_3$
- 15 e) YVO_4 , $\text{YVO}_4\text{:Eu}$, $\text{YVO}_4\text{:Dy}$, $\text{YVO}_4\text{:Sm}$ $\text{YVO}_4\text{:Bi}$; $\text{YVO}_4\text{:Bi,Eu}$,
 $\text{YVO}_4\text{:Bi,Dy}$, $\text{YVO}_4\text{:Bi,Sm}$, $\text{YVO}_4\text{:Tm}$, $\text{YVO}_4\text{:Bi,Tm}$ GdVO_4 ,
 $\text{GdVO}_4\text{:Eu}$, $\text{GdVO}_4\text{:Dy}$, $\text{GdVO}_4\text{:Sm}$ $\text{GdVO}_4\text{:Bi}$; $\text{GdVO}_4\text{:Bi,Eu}$,
 $\text{GdVO}_4\text{:Bi,Dy}$, $\text{GdVO}_4\text{:Bi,Sm}$.
- 20 f) $\text{MgAl}_2\text{O}_4\text{:Eu}$; $\text{CaAl}_2\text{O}_4\text{:Eu}$; $\text{SrAl}_2\text{O}_4\text{:Eu}$; $\text{BaAl}_2\text{O}_4\text{:Eu}$;
 $\text{LaMgAl}_{11}\text{O}_{19}\text{:Eu}$; $\text{BaMgAl}_{10}\text{O}_{17}\text{:Eu}$; $\text{BaMgAl}_{10}\text{O}_{17}\text{:Eu, Mn}$;
 $\text{CaAl}_{12}\text{O}_{19}\text{:Eu}$; $\text{SrAl}_{12}\text{O}_{19}\text{:Eu}$; $\text{SrMgAl}_{10}\text{O}_{17}\text{:Eu}$; $\text{Ba}(\text{Al}_2\text{O}_3)_6\text{:Eu}$; $(\text{Ba, Sr})\text{MgAl}_{10}\text{O}_{17}\text{:Eu}$, Mn; $\text{CaAl}_2\text{O}_4\text{:Eu,Nd}$; $\text{SrAl}_2\text{O}_4\text{:Eu, Dy}$;
 $\text{Sr}_4\text{Al}_{14}\text{O}_{25}\text{:Eu, Dy}$,
- 25 g) $\text{BaSrMgSi}_2\text{O}_7\text{:Eu}$; $\text{Ba}_2\text{MgSiO}_7\text{:Eu}$; $\text{BaMg}_2\text{Si}_2\text{O}_7\text{:Eu}$; $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6\text{:Eu}$;
 $\text{SrBaSiO}_4\text{:Eu}$; $\text{Sr}_2\text{Si}_3\text{O}_8\text{:SrCl}_2\text{:Eu}$; $\text{Ba}_5\text{SiO}_4\text{Br}_6\text{:Eu}$; $\text{Ba}_5\text{SiO}_4\text{Cl}_6\text{:Eu}$;
 $\text{Ca}_2\text{MgSi}_2\text{O}_7\text{:Eu}$; $\text{CaAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8\text{:Eu}$; $\text{Ca}_{1.5}\text{Sr}_{0.5}\text{MgSi}_2\text{O}_7\text{:Eu}$; $(\text{Ca, Sr})_2\text{MgSi}_2\text{O}_7\text{:Eu}$, $\text{Sr}_2\text{LiSiO}_4\text{F:Eu}$,

h) X_3WO_6 ($X = \text{Mg, Ca, Sr, Ba}$), X_2WO_4 ($X = \text{Li, Na, K, Rb, Cs}$), $XMoO_4$ ($X = \text{Mg, Ca, Sr, Ba}$) sowie Polymolybdate oder Polywolframate bzw. die Salze der entsprechenden Hetero- oder Isopolysäuren

5

i) Zn_2GeO_4

j) folgenden Verbindungen: $ALnO_2:Yb, Er$ ($A=\text{Li, Na; Ln=Gd, Y, Lu}$); $Ln_2O_3:Yb, Er$ ($Ln=\text{La, Gd, Y, Lu}$); $LnAO_4:Yb, Er$ ($Ln=\text{La, Y; A=P, V, As, Nb}$); $Ca_3Al_2Ge_3O_{12}:Er$; $Gd_2O_2S:Yb, Er$; $La_2S:Yb, Er$.

10

handelt, die alle auch zusätzlich noch mit einem oder mehreren Elementen der Lanthaniden und/oder Mn, Ag, Cu, Pb, Bi, Cr, Sn, Sb dotiert sein können.

15

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Konzentration der Dotierungselemente im Wirtsgitter zwischen 10^{-5} mol.-% und 50 mol.-%, bevorzugt zwischen 0,01 mol.-% und 30 mol.-%, besonders bevorzugt zwischen 0,1 mol.-% und 20 mol.-% beträgt.

20

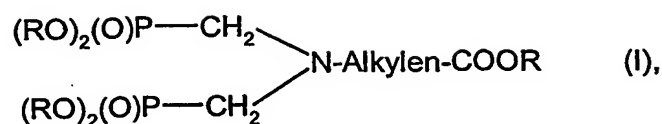
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, wobei die spätere Verwendung die Dispergierung der modifizierten Nanopartikel in einem Lösungsmittel umfasst, dass speziell aus Anwendungssicht ausgewählt ist.

25

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Modifizierungsreagenz auch wachstumssteuernde Funktion aufweist, um sowohl das Wachstum der Nanopartikel als auch die Funktionalität der Oberfläche durch Anlagerung an die Nanopartikeloberfläche gezielt zu steuern.

30

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei als Modifizierungsreagenz (11) ein Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester der Formel I verwendet wird:



wobei

5

R einen C₁-C₄-Alkylrest und

10

Alkylen einen C₁-C₂₂-Alkylenrest oder C₇-C₂₀-Alkylenarylenrest, vorzugsweise einen C₅-C₁₇-Alkylenrest, der linear oder verzweigt sein kann und zusätzlich als weitere Substituenten Halogenatome, COOR-Gruppen, Alkoxygruppen, Bis(dialkoxyphosphorylmethyl)aminogruppen oder Arylreste tragen kann, darstellt.

15

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei als Modifizierungsreagenz (11) ein Iminobis(methylenphosphono)undecansäurepentathylester oder -pentaisopropylester verwendet wird.

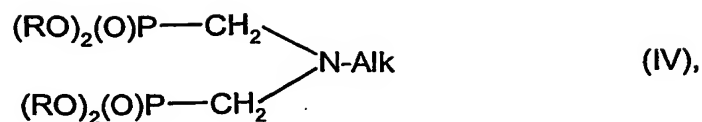
20

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei als Modifizierungsreagenz (11) ein Iminobis(methylenphosphono)capronsäurepentathylester oder -pentaisopropylester verwendet wird.

25

10. Verfahren nach den vorstehenden Ansprüchen 1 bis 9, wobei die Zugabe des Modifizierungsreagenz (11) während der Synthespanne umso später erfolgt, je größer die geplante, durchschnittliche Größe der Nanopartikel ist.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel IV als Modifizierungsreagenz (11) für die Herstellung von Metallsalznanopartikeln gemäß dem Verfahren nach Anspruch 1 bis 4:



wobei

5 R die oben zu Formel (I) angegebene Bedeutung hat und

Alk für einen C₄-C₂₂-Alkylrest oder C₇-C₃₀ Aralkyl- oder Arylalkylrest
steht.

10 12. Verwendung der Nanopartikel hergestellt nach einem der vorstehenden An-
sprüche 1 bis 10 zur Ankoppelung an biologisch relevante Moleküle zum
Zwecke deren Kennzeichnung.

15 13. Verwendung der Nanopartikel hergestellt nach einem der vorstehenden An-
sprüche 1 bis 10 für einen weiteren Anwendungszweck, der die Kopplung der
Nanopartikel an anwendungsspezifische Moleküle bedingt, wobei mit einer
der funktionalen Eigenschaften des Modifizierungsreagenz (11) die Kopplung
gezielt gefördert oder ermöglicht wird.

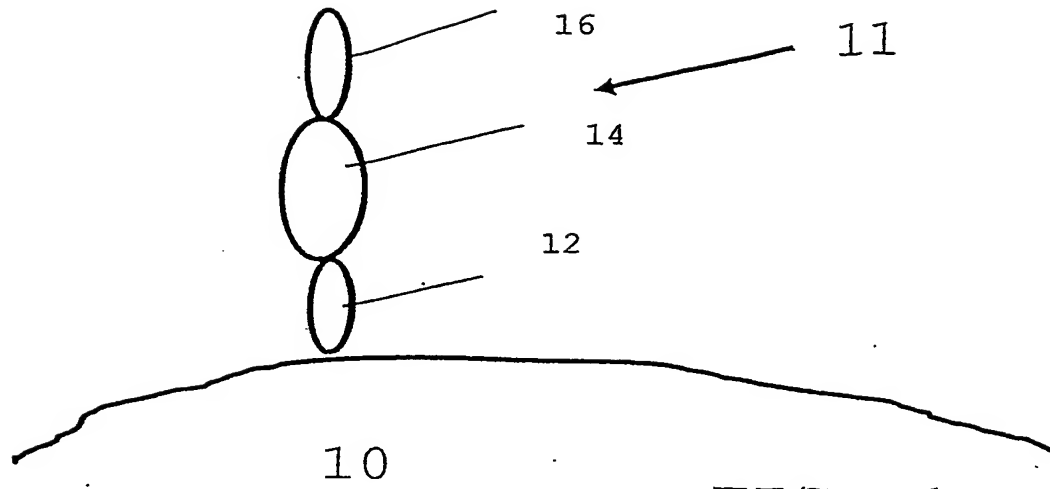


FIG. 1

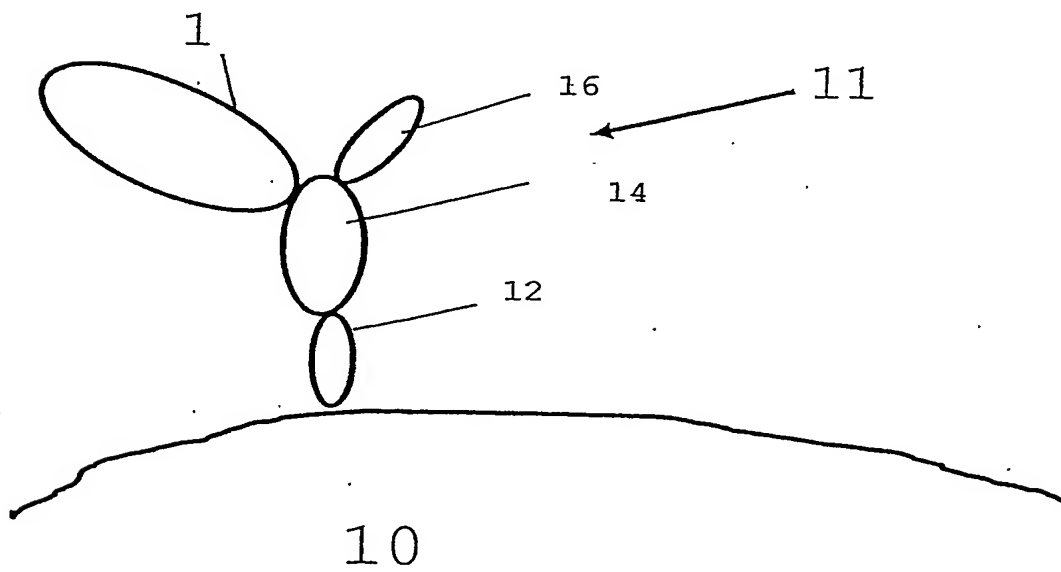


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.

PCT/EP 03/13816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C09K11/77 G07D7/00 C07F9/40		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C09K G07D C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data, COMPENDEX, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/20696 A (MEYSAMY HEIKE ;HAASE MARKUS (DE); HAUBOLD STEPHAN (DE); IBARRA FER) 14 March 2002 (2002-03-14) claims 1-58	7-9, 11-13
A	EP 0 672 673 A (HOECHST AG) 20 September 1995 (1995-09-20) page 4	7-9, 11-13
A	ANON.: "Derivatives of aminomethylphosphonic acid", RESEARCH DISCLOSURE (1979), 177, 50-2 (NO. 17751) XP002277288 Verbindung XI	7-9, 11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 April 2004		26/05/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Werner, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/13816

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: **1-6, 10, 12 (part), 13 (part)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see additional sheet FURTHER INFORMATIONS PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 2

Claims 1-6, 10, 12 (in part), 13 (in part)

The current claims 1 to 6, 10, 12 (in part) and 13 (in part) relate to an inordinately large number of possible compounds and methods, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and can be considered as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is, the parts concerning the compounds and methods containing or involving as modifying reagent an iminobis(methylenephosphono)carboxylic acid pentaalkylester of formula I, as set out in claim 7.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/13816

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0220696	A	14-03-2002	WO 0220695 A1	14-03-2002
			AU 1003602 A	22-03-2002
			CA 2388094 A1	14-03-2002
			CN 1388827 T	01-01-2003
			WO 0220696 A1	14-03-2002
			DE 10111321 A1	23-05-2002
			EP 1232226 A1	21-08-2002
			US 2003032192 A1	13-02-2003
EP 0672673	A	20-09-1995	DE 4408729 A1	21-09-1995
			CA 2144588 A1	16-09-1995
			EP 0672673 A1	20-09-1995
			JP 7278166 A	24-10-1995
			NO 950971 A	18-09-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13816

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C09K11/77 G07D7/00 C07F9/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C09K G07D C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data, COMPENDEX, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/20696 A (MEYSAMY HEIKE ;HAASE MARKUS (DE); HAUBOLD STEPHAN (DE); IBARRA FER) 14. März 2002 (2002-03-14) Ansprüche 1-58	7-9, 11-13
A	EP 0 672 673 A (HOECHST AG) 20. September 1995 (1995-09-20) Seite 4	7-9, 11-13
A	ANON.: "Derivatives of aminomethylphosphonic acid", RESEARCH DISCLOSURE (1979), 177, 50-2 (NO. 17751) XP002277288 Verbindung XI	7-9, 11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. April 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/05/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Werner, H

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 1-6, 10, 12(teil), 13(teil)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-6,10,12(teil),13(teil)

Die geltenden Patentansprüche 1-6, 10, 12(teil) und 13(teil) beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen bzw. Verfahren, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen bzw. Verfahren enthaltend als Modifizierungsreagenz ein Iminobis(methylenphosphono)carbonsäurepentaalkylester der Formel I wie dargestellt in Anspruch 7.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13816

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0220696	A	14-03-2002	WO	0220695 A1	14-03-2002
			AU	1003602 A	22-03-2002
			CA	2388094 A1	14-03-2002
			CN	1388827 T	01-01-2003
			WO	0220696 A1	14-03-2002
			DE	10111321 A1	23-05-2002
			EP	1232226 A1	21-08-2002
EP 0672673	A	20-09-1995	US	2003032192 A1	13-02-2003
			DE	4408729 A1	21-09-1995
			CA	2144588 A1	16-09-1995
			EP	0672673 A1	20-09-1995
			JP	7278166 A	24-10-1995
			NO	950971 A	18-09-1995